

Betablocker ≠ Betablocker

Vasodilatierende wirken besser

WIEN – Trotz vergleichbarer Blutdrucksenkung sind Betablocker keinesfalls als eine einheitliche Substanzklasse zu betrachten, wie Studien belegen. Unterschiede sind beispielsweise in Bezug auf die Senkung des zentralen Blutdrucks und der arteriellen Steifigkeit dokumentiert. Besonders wirksam erweist sich der vasodilatierende Betablocker Nebivolol (Nebilet®), der zusätzlich auch positive metabolische Eigenschaften besitzt.

„Innerhalb der Substanzklasse der Betablocker bestehen beträchtliche pharmakologische und physiologische Unterschiede, insbesondere zwischen vasodilatierenden Betablockern wie Nebivolol und nicht-vasodilatierenden Substanzen wie Atenolol“, betonte **Ian Boden Wilkinson**, Clinical Pharmacology Unit, University of Cambridge, am *ESC Congress 2007** in Wien.

Ein wesentliches Differenzierungskriterium verschiedener Betablocker ist ihre Kardioselektivität.

Hier schneidet Nebivolol (Nebilet®) beispielsweise zehnfach besser ab als Metoprolol.¹

Im Vorteil dank Vasodilatation

In der Wirkung auf den peripheren Widerstand – bei Patienten im mittleren Alter die Hauptursache für Bluthochdruck – sind besonders grosse Unterschiede zwischen vasodilatierenden Betablockern wie Nebivolol und nicht-vasodilatierenden Betablockern wie Atenolol zu beobachten: Unter Nebivolol werden

Ejektionsfraktion und kardialer Output verbessert und der periphere Widerstand sinkt; unter Atenolol ist jeweils das Gegenteil der Fall.²

Der zentrale Blutdruck zählt

Die periphere Blutdrucksenkung ist unter allen Betablockern nahezu identisch.³ Allerdings wird zunehmend klar, dass der zentrale Blutdruck wesentlich relevanter ist. In der CAFE-Studie⁴ konnte bei äquieffektiver peripherer Blutdrucksenkung der zentrale Blutdruck durch Nebivolol um durchschnittlich 4 mmHg mehr gesenkt werden als durch Atenolol.

Wichtige Prädiktoren

Die arterielle Steifigkeit, messbar an der Pulswellengeschwindigkeit (PWV), ist ein bedeutender Prädiktor für das Therapieergebnis. Nur jene Patienten, bei denen zusätzlich zum Blutdruck auch die arterielle Steifigkeit gesenkt werden konnte, hatten eine verringerte Mortalitätsrate.⁵ Während Nebivolol eine dosisabhängige Reduktion der arteriellen Steifigkeit bewirkt, bleibt diese von Atenolol unbeeinflusst (Abb. 1).⁶

Dieser Effekt von Nebivolol ist auf seine durch die endotheliale Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) vermittelte vasodilatierende Wirkung zurückzuführen. Bei beeinträchtigter endothelialer Funktion ist die Prognose unbehandelter Hypertoniker deutlich schlechter.⁷ Und auch für das Therapie-Outcome ist die endotheliale Funktion ein bedeutsamer

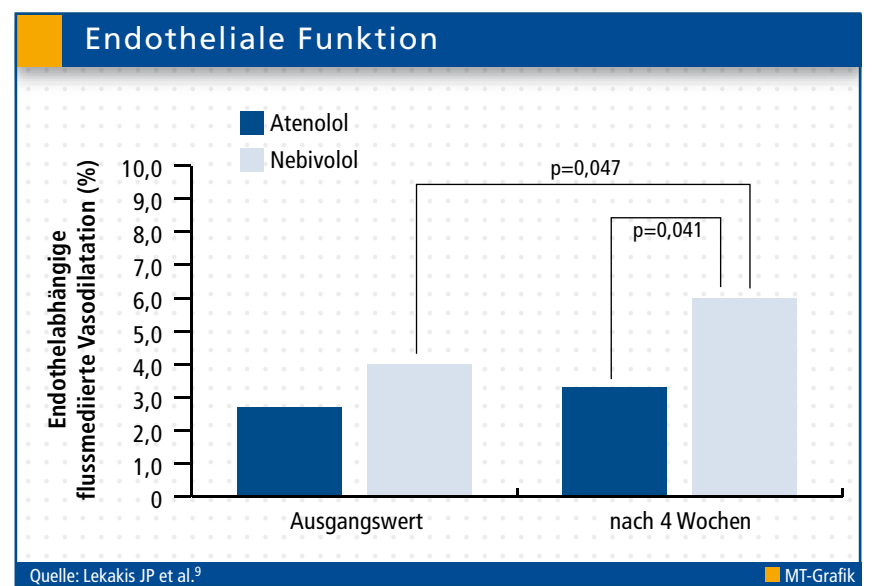


Abb. 2: Nebivolol verbessert die endotheliale Funktion bei Patienten mit chronischer Herzkrankheit.

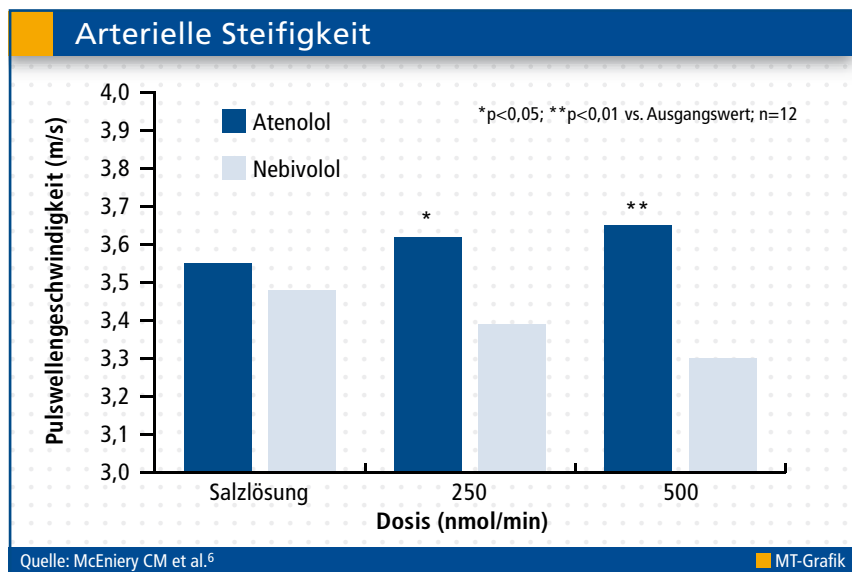


Abb. 1: Nebivolol senkt die arterielle Steifigkeit, Atenolol hingegen nicht.

Kardiovaskuläre Krankheiten

Stickstoffmonoxid verbessert Prognose

WIEN – Die endotheliale Verfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO) spielt bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen eine vielseitige und zentrale Rolle. Der vasodilatierende Betablocker Nebivolol erhöht die NO-Freisetzung aus dem Endothel und verbessert so die kardiovaskuläre Prognose.

„Unter physiologischen Bedingungen erfolgt die NO-Produktion im gesamten Endothel“, erklärte **Professor Dr. Helmut Drexler**, Leiter der Kardiovaskulären Abteilung, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland, am *ESC*

*Congress 2007** in Wien. „Eine konstante NO-Freisetzung stellt einen wesentlichen Regulator für den Blutdruck dar. Fehlt sie, entsteht Hypertonie.“

Weiter wurde beobachtet, dass aus dem Endothel stammendes NO – ein Hauptmediator für endotheliumabhängige Vasodilatation – antiinflammatorische, antithrombotische und antikoagulative Eigenschaften besitzt. Atherosklerose prädisponierende kardiovaskuläre Risikofaktoren – wie Hypercholesterinämie, Hypertonie, Diabetes und Rauchen – sind mit endothelialer Dysfunktion aufgrund verminderter Verfügbarkeit von Stickstoffmonoxid

verknüpft. Insofern scheint NO eine wesentliche Rolle in der Prävention von Atherosklerose zu spielen.

Flussabhängige Vasodilatation ist zu einem grossen Ausmass auf die Freisetzung von NO zurückzuführen.¹³ Viele Studien zeigen analog dazu, dass die kardiovaskuläre Prognose durch eine verbesserte NO-Verfügbarkeit positiv beeinflusst werden kann.

Tierexperimentell limitiert die endotheliale NO-Synthese das linksventrikuläre (LV-) Remodelling und verlängert signifikant das Überleben nach Myokardinfarkt.¹⁴ Weiter wurde gezeigt, dass ein wesentlicher Anteil des Benefits von ACE-Inhibitoren und Angiotensin-

prädiktiver Faktor: Beides wird von Nebivolol deutlich verbessert, während Atenolol nicht besser als Placebo wirkt.⁸ Auch bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit erzielt Nebivolol im Vergleich zu Atenolol eine signifikante Verbesserung (p=0,041 nach vier Wochen; Abb. 2).⁹

Metabolisch neutraler Betablocker

Nebivolol übt keinen negativen Einfluss auf metabolische Parameter aus: So wird darunter das Lipidprofil nach zwölf Wochen Therapie tendenziell sogar verbessert, während es sich unter Atenolol verschlechtert.¹⁰ Metoprolol bewirkt eine leichte Verschlechterung der Insulinresistenz von Hypertonikern, Nebivolol hingegen verbessert signifikant die Insulinsensitivität.¹¹ In

der SENIORS-Studie¹², der Endpunktstudie mit der bisher ältesten Herzinsuffizienzpopulation, zeigte sich unter dem vasodilatierenden Betablocker eine signifikante kardiovaskuläre Risikoreduktion. Darüber hinaus wurde in Subgruppenanalysen nachgewiesen, dass das Diabetesrisiko versus Placebo sogar geringfügig verringert ist.

Fazit: Auf Basis dieser Studiendaten empfehlen die aktuellen ESC/ESH-Hypertonie-Guidelines Betablocker weiterhin als erste Wahl, ganz besonders für junge Patienten und Frauen im gebärfähigen Alter. Der Stellenwert von Betablockern in antihypertensiven Kombinationstherapien zur Erreichung des Zielblutdrucks wird bestätigt. „Dabei ist jeweils vasodilatierenden Betablockern wie Nebivolol der Vorzug zu geben“, schloss Wilkinson.

* Satellitensymposium von Menarini International

Referenzen:

- Brixius K et al., Br J Pharmacol 2001; 133: 1330–1338
- Kamp O et al., Am J Cardiol 2003; 92: 344–388
- Gracie JA, Blood Pressure (Suppl) 2003; 2: 35
- Williams B et al., CAFE Investigators, Circulation 2006; 113: 1213–1225
- Blacher J et al., Circulation 1999; 99: 2434–2439
- Guerin AP et al., Circulation 2001; 103: 987–992
- McEnery CM et al., Hypertension 2004; 44: 305–310
- Perticone F et al., Circulation 2001; 104: 191–196
- Tzemos N et al., Circulation 2001; 104: 511–514
- Lekakis JP et al., Cardiovasc Drugs Ther 2005; 19: 277–281
- Pesant Y et al., Am J Ther 1999; 6: 137–147
- Celik T et al., J Hypertens 2006; 24: 591–596
- Agabiti-Rosei E et al., Drugs 2007; 67: 1097–1107
- Hornig B et al., Circulation 1996; 93: 210–214
- Scherrer-Crosbie M et al., Circulation 2001; 104: 1286–1291
- Liu YH et al., Hypertension 2002; 39: 375–381

IMPRESSUM

Idee und Konzeption:
INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23,
Postfach, 4002 Basel
Information: Menarini AG
Objektleitung: Dr. med. Christine Mücke
Redaktion: Dr. Monika Steinmaß-Wirrer,
Winfried Powollik
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Patrik Brunner
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit
schriftlicher Genehmigung des Verlages

Nebilet® Z: Nebivolol Tabletten 5 mg. I: Essentielle Hypertonie leichten und mässigen Grades, chronische, stabile Herzinsuffizienz leichten und mittelschweren Grades bei Patienten >70 Jahre als Zusatz zur Standardtherapie. D: Hypertonie: 1 x 5 mg täglich. Bei Niereninsuffizienz oder Alter >65 Jahre Therapiebeginn mit 2,5 mg. Chronische Herzinsuffizienz: 1,25/2,5/5/10 mg einmal täglich (die Aufstufung soll in Intervallen von 1 bis 2 Wochen erfolgen). Die optimale/maximale Erhaltungsdosis beträgt 10 mg Nebivolol einmal täglich. KI: Überempfindlichkeit, Leberinsuffizienz, Schwangerschaft, Stillzeit, kardiogener Schock, Sick-Sinus-Syndrom, AV-Block 2. und 3. Grades, Bronchialasthma, Phäochromocytom, metabol. Acidose, Bradykardie, Hypotonie und schwere periphere Durchblutungsstörungen. VM: Anästhesie, unbehandeltes Herzversagen, ischämische Herzkrankheiten, periphere Durchblutungsstörungen (Raynaud's Disease, Claudicatio intermittens), AV-Block 1. Grades, Prinzmetal-Angina, Diabetes, COPD, Psoriasis, Allergiker. UW: Hypertonie: Kopfschmerzen, Parästhesien, Schwindel, Müdigkeit. Dyspnoe, Obstipation, Nausea, Diarrhöe, Oedeme. Zusätzlich bei chronischer Herzinsuffizienz: Arzneimittelunverträglichkeit, Bradykardie, Verschlechterung der Herzinsuffizienz, AV-Block 1. Grades, posturale Hypotonie, verminderte Herzfrequenz, tieferer Blutdruck. IA: Kalziumantagonisten (Typ Verapamil/Diltiazem), Antiarrhythmika, Clonidin, Anästhetika, Digitalis, Insulin und orale Antidiabetika, Sympathomimetika, trizyklische Antidepressiva, Barbiturate, Phenothiazin, Paroxetin, Fluoxetin, Thioridazin, Quinidin. P: 28 / 56 Tabl. 5 mg, kassenzulässig, Verkaufskategorie B. Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompodium der Schweiz. A. Menarini AG, Eggbühlstrasse 14, Postfach, 8052 Zürich, Telefon 044 307 40 50, info@menarini.ch